



CORRELATION BETWEEN APOPROTEIN B/APOPROTEIN A-I RATIO WITH HOMA IR VALUE (HOMEOSTATIC MODEL ASSESMENT INSULIN RESISTANCE) IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

HUBUNGAN ANTARA RASIO APOPROTEIN B/APOPROTEIN A-I DENGAN NILAI HOMA-IR (HOMEOSTATIC MODEL ASSESMENT-INSULIN RESISTANCE) PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

Research Report
Penelitian

Muhammad Rafli Afandi^{1*}, Ferdy Royland Marpaung²

¹Student of Medical Laboratory Technology, Faculty of Vocational Studies, Universitas Airlangga, Surabaya-Indonesia.

²General Hospital Dr. Soetomo, Surabaya-Indonesia.

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus (DM) is the seventh leading cause of death in the world (the occurring rate has reached 400 million people). Type 2 DM is caused by the body cells' inability to respond normally to insulin (insulin resistance). Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) is a calculation method which function is to measure the body insulin resistance. Diabetes mellitus can cause lipid metabolism disorders (dyslipidemia) resulting in an increased level of LDL cholesterol and decreased HDL cholesterol. The Apoprotein B/Apoprotein A-I ratio is the result of comparisons of Apoprotein B (LDL protein constituent) and Apoprotein A-I (HDL protein constituent). The ApoB/apo A-I ratio represents a balance between LDL cholesterol (atherogenic) and HDL (anti-atherogenic). It is a strong signifier in predicting heart disease. **Purpose:** This study aim to determine the correlation between the Apoprotein B/Apoprotein A-I ratio with HOMA-IR in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** Observasional, consecutive, 100 people with type 2 diabetes mellitus who is examined in Apoprotein B, Apoprotein A-I test that calculating the ratio in which ratio are calculated, as well as HOMA-IR in Parahita Clinical Laboratory Surabaya. This study uses Pearson correlation test method with SPSS 22.0 for Windows program. **Results:** The result of Pearson correlation test between Apoprotein B/Apoprotein A-I ratio with HOMA-IR in 100 samples is a strong and significant correlation value ($r=0,610$, $p<0,05$). **Conclusion:** There is a strong correlation between the Apoprotein B/Apoprotein A-I ratio with HOMA-IR in patients with type 2 diabetes mellitus.

ABSTRAK

Latar belakang: Diabetes melitus (DM) merupakan penyebab kematian urutan ketujuh di dunia (angka kejadian mencapai 400 juta jiwa). Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh karena sel tubuh tidak dapat merespon insulin secara normal (resistensi insulin). Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) merupakan suatu metode penghitungan untuk mengukur resistensi insulin tubuh. Diabetes melitus dapat menyebabkan gangguan metabolisme lemak (dyslipidemia) yang mengakibatkan meningkatnya kadar kolesterol LDL dan menurunnya kolesterol HDL. Rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I adalah hasil perbandingan dari kadar Apoprotein B (protein penyusun LDL) dan Apoprotein A-I (protein penyusun HDL). Rasio ApoB/apo A-I menggambarkan keseimbangan antara kolesterol LDL (aterogenik) dan HDL (antiaterogenik) yang merupakan

ARTICLE INFO

Received 28 September 2019

Accepted 5 November 2019

Online 31 November 2019

*Korespondensi (Correspondence):
Muhammad Rafli Afandi

E-mail:
rafliafandi3922@gmail.com

Keywords:
HOMA-IR, LDL, HDL, Apoprotein B/
Apoprotein A-I ratio, Dyslipidemia,
Type 2 diabetes melitus.

penanda kuat dalam memprediksi penyakit jantung. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I dengan nilai HOMA-IR pada penderita diabetes melitus tipe 2. **Metode:** Observasional, konsekutif, 100 penderita diabetes melitus tipe 2 yang melakukan pemeriksaan Apoprotein B, Apoprotein A-I yang dihitung rasionya, dan HOMA-IR secara bersamaan di Laboratorium Klinik Parahita Surabaya. Penelitian menggunakan metode uji korelasi Pearson dengan program SPSS 22.0 for Windows. **Hasil:** Hasil analisis uji korelasi Pearson antara rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I dengan nilai HOMA-IR terhadap 100 sampel didapat nilai korelasi kuat dan bermakna ($r=0,610$, $p<0,05$). **Kesimpulan:** Terdapat korelasi kuat antara rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I dengan nilai HOMA-IR pada penderita diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci:

HOMA-IR, LDL, HDL, Rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I, Dislipidemia, Diabetes melitus tipe 2.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan sindroma yang diakibatkan oleh tidak stabilnya antara kebutuhan dengan produksi hormon insulin. Diabetes melitus ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemia) dan berhubungan dengan gangguan pada proses metabolisme lipid, dan protein, karbohidrat. Terdapat empat jenis diabetes melitus yaitu, DM tipe 1 (tergantung pada insulin atau IDDM), DM tipe 2 (tidak bergantung pada insulin atau NIDDM), diabetes tipe lain dan diabetes melitus gestasional (Tjokroprawiro *et al.*, 2007).

International Diabetes Federation (IDF) melaporkan sebanyak 1,9% penduduk dunia menderita diabetes melitus, dan menjadikan DM sebagai salah satu penyebab kematian tertinggi ke tujuh di dunia. Tahun 2015 tercatat sebanyak 415 juta jiwa penderita DM di dunia, dengan angka kejadian DM tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia, sedangkan sebanyak 5% menderita DM tipe 1.

Prevalensi diabetes melitus di Indonesia tahun 2008 mengalami peningkatan hingga 57%. Indonesia menempati posisi ke-4 negara dengan penderita diabetes melitus terbanyak di dunia (Purnomo, 2009). Diprediksi tahun 2000 penderita diabetes melitus di Indonesia sebanyak 8,4 juta penderita dan akan terus meningkat hingga 21,3 juta di tahun 2030 (Soegondo *et al.*, 2008).

Diabetes melitus tipe 2 disebabkan bukan karena sekresi hormon insulin yang kurang, tetapi disebabkan oleh kegagalan sel-sel tubuh dalam merespon hormon insulin. Kondisi ini yang umumnya disebut sebagai "resistensi insulin" (Harding *et al.*, 2003). Resistensi insulin paling banyak disebabkan oleh karena obesitas, proses penuaan, dan minimnya aktivitas fisik.

Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) adalah suatu metode perhitungan yang digunakan untuk mengukur tingkat resistensi insulin dengan cara mengkalkulasi antara kadar insulin puasa dengan kadar glukosa darah puasa dalam tubuh melalui formula atau rumus. Saat ini pemeriksaan untuk mengetahui tingkat kualitas insulin dan resistensi jaringan terhadap insulin menggunakan metode ini. Karena dianggap lebih mewakili keadaan serta fungsi insulin dalam proses regulasi atau pengaturan gula darah

dibanding hanya melakukan pemeriksaan gula darah puasa maupun gula darah sewaktu (Aryansyah, 2016).

Patogenesis diabetes tipe 2 dipersulit oleh faktor-faktor seperti resistensi insulin, obesitas, kurangnya aktivitas fisik dan stres. Resistensi terhadap insulin ditemukan menjadi kontributor utama dislipidemia aterogenik seperti peningkatan level LDL dan VLDL dan penurunan level HDL-C. Namun, faktor risiko konvensional ini hanya menjelaskan sebagian (25%) dari kelebihan risiko kardiovaskular pada Diabetes Mellitus Tipe II (DM Tipe II). Penelitian lebih lanjut menunjukkan Apoprotein sebagai faktor risiko lipid yang lebih informatif. ApoB yang merupakan jumlah partikel lipoprotein aterogenik potensial dan ApoA, yang mencerminkan partikel HDL antiaterogenik, menunjukkan faktor risiko kardiovaskular (CV) yang lebih akurat daripada LDL C dan lipid (Suhartono, 2007).

Apoprotein utama yang menyusun HDL adalah ApoA-I dan ApoA II. ApoA ada dalam dua bentuk: ApoA1 dan ApoA2. ApoA1 sangat penting untuk pengikatan partikel HDL untuk pengangkut kaset pengikat ATP (ABCA-1) pada permukaan sel. ApoA1 juga merupakan kofaktor untuk lecithin cholesteryl acyl transferase. Konsentrasi plasma ApoA1 biasanya berkorelasi kuat dengan jumlah HDL-C (Elovson *et al.*, 1988).

ApoB ada dalam dua bentuk, ApoB-48 dan ApoB-100 (15,16). ApoB-48 disintesis di usus dan merupakan komponen penting dalam kilomikron yang dapat ditemukan dalam plasma setelah makan. Dalam keadaan puasa, lebih dari 95% apolipoprotein dalam sirkulasi adalah ApoB-100. ApoB-100 disintesis dalam hati dan ditemukan dalam lipoprotein densitas rendah (VLDL), intermediate-density lipoprotein (IDL), dan partikel LDL. Konsentrasi ApoB dalam plasma berkorelasi kuat dengan jumlah LDL-C (Linawaty *et al.*, 2013).

Walaupun konsentrasi ApoB dan ApoA-I berkorelasi kuat dengan kardiovaskular dibandingkan fraksi kolesterol lipoprotein yang bersesuaian, nilai ini masih lebih rendah dibandingkan rasio ApoB/ApoA-I. Rasio Apo-B/ApoA-I mencerminkan keseimbangan lipoprotein aterogenik dan antierogenik dalam plasma. Berbagai studi klinis dan epidemiologis menunjukkan bahwa rasio ApoB/ApoA-I adalah penanda yang lebih baik untuk penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan lipid

dan lipoprotein. (Sniderman *et al.*, 2003 ; Walldinus *et al.*, 2001).

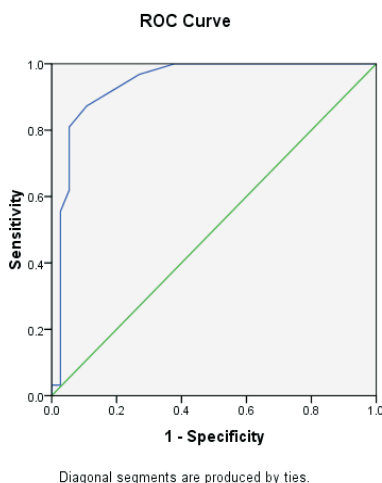
Berdasarkan penjelasan di atas tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada hubungan antara rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I dengan nilai HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*) pada penderita diabetes melitus Tipe 2.

MATERIAL DAN METODE

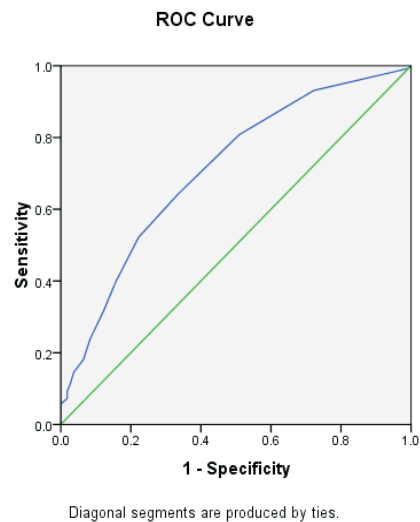
Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* untuk menganalisis korelasi dari data sekunder pasien yang memeriksakan Apoprotein A-I, Apoprotein B, dan HOMA-IR secara bersamaan. Sampel yang digunakan dalam penelitian adalah seluruh penderita diabetes melitus tipe 2 yang menjalani pemeriksaan Apoprotein B, Apoprotein A-I yang dihitung rasionya, dan HOMA-IR secara bersamaan di Laboratorium Klinik Parahita Surabaya periode tahun 2013–2015. Teknik mendapatkan sampel dengan cara konsektif sampling yaitu mencari penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai terpenuhi jumlah sampel yang diperlukan. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik parametrik menggunakan uji korelasi sederhana metode *Pearson* dengan *software* SPSS 22.0 untuk mengetahui hubungan antara rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I dengan nilai HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*) pada penderita diabetes melitus tipe 2.

HASIL

Subjek dalam penelitian ini sebanyak 100 sampel, dipilih dari pasien yang melakukan pemeriksaan



Gambar 1. Hasil Analisis Kurva ROC Rasio ApoB/Apo A-I Menggunakan SPSS 22.0.



Gambar 2. Hasil Analisis Kurva ROC HOMA-IR Menggunakan SPSS 22.0

Apoprotein B, Apoprotein A-I yang dihitung rasionya, dan HOMA-IR secara bersamaan. Data kemudian dipilih secara acak tanpa mempertimbangkan jenis kelamin dan umur. Rentang nilai normal di Laboratorium Klinik Parahita Surabaya untuk pemeriksaan Apoprotein B sebesar 69–105 mg/dL. Sedangkan Apoprotein A-I sebesar 122–161 mg/dl. Nilai *cut off* rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I yang diperoleh dengan analisis kurva ROC adalah 0,95 (gambar 1). Pasien dikatakan memiliki resiko tinggi penyakit kardiovaskular jika melebihi nilai *cut off*.

Analisis kurva ROC HOMA-IR diperlukan *gold standart* untuk menetapkan kelompok pasien yang sehat dan menderita diabetes melitus. Kriteria diabetes melitus menurut ADA, 2018 adalah glukosa puasa ≥ 126 mg/dl, glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dl, dan HbA1c $\geq 6,5$. Hasil analisis kurva ROC HOMA-IR menggunakan *software* SPSS 22.0 adalah 3,5% (gambar 2). Pasien dikatakan menderita resistensi insulin jika melebihi nilai *cut off*.

Sebanyak 100 sampel didapatkan 9 sampel (9%) dengan nilai *cut off* rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I normal dan nilai HOMA-IR normal. Sebanyak 32 sampel (32%) dengan nilai *cut off* rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I normal dan nilai HOMA-IR tinggi. Sebanyak 59 sampel (59%) dengan nilai *cut off* rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I tinggi dan nilai HOMA-IR tinggi. Dan tidak ada sampel (0%) dengan nilai *cut off* rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I tinggi dan nilai HOMA-IR normal. Seperti yang disajikan pada tabel 1 *cross tabulation*.

Hasil pengelompokan data menggunakan tabel *cross tabulation* rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I dengan nilai HOMA-IR didapatkan pola hubungan yang menunjukkan peningkatan nilai *cut off* rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I akan disertai dengan peningkatan nilai HOMA-IR. Sedangkan peningkatan nilai HOMA-IR tidak selalu disertai dengan peningkatan nilai *cut off* rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I.

Tabel 1. Hasil *Cross Tabulation* antara Rasio ApoB/Apo A-I dan Nilai HOMA-IR

Tabel cross tabulation		Rasio ApoB/Apo A-I		Total
		Normal < 0,95	Risiko tinggi > 0,95	
HOMA-IR	Normal <3,5 %	9	0	9
	Tinggi >3,5 %	32	59	91
	Total	41	59	100

PEMBAHASAN

Penelitian ini mengambil 100 sampel (68 laki-laki dan 32 perempuan) yang dipilih secara acak tanpa mempertimbangkan jenis kelamin dan umur. Pada pasien yang melakukan pemeriksaan Apoprotein B, Apoprotein A-I yang dihitung rasionya, dan HOMA-IR secara bersamaan. Didapatkan sampel dengan nilai *cut off* rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I lebih dari 0,95 (*high risk*) sebanyak 59 pasien (59%) dan kurang dari 0,95 (*low risk*) sebanyak 41 pasien (41%). Sedangkan pada nilai HOMA-IR lebih dari 3,5% (tinggi) sebanyak 91 pasien (91%) dan kurang dari 3,5% (normal) sebanyak 9 pasien (9%). Hasil dari analisis data dengan uji korelasi *pearson* menunjukkan adanya korelasi kuat ($r=0.610$, $p>0,05$) antara rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I dengan nilai HOMA-IR. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Belfki *et al.*, tahun 2011 menunjukkan terdapat hubungan yang kuat antara rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I dengan sindroma metabolik, dengan salah satu parameter pemeriksaan yang menunjukkan kenaikan yang signifikan yaitu resistensi insulin (HOMA-IR).

Gambaran yang sering didapatkan pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang dibarengi dengan dislipidemia yaitu kadar trigliserida tinggi dan kadar kolesterol HDL yang rendah. Kadar kolesterol LDL tidak mesti meningkat, namun partikel LDL akan termodifikasi berubah bentuk menjadi lebih kecil dan padat yang bersifat aterogenik (Suhartono, 2007). Apoprotein B dapat ditemukan di VLDL, LDL, small dense LDL (sd-LDL), *intermediate-density lipoproteins* (IDL). Kekeruhan Apoprotein B dalam plasma berkaitan erat dengan tingginya kadar kolesterol non HDL (non-HDL-C), dimana diberikan batasan dengan perhitungan jumlah kolesterol total dikurangi kolesterol HDL (Walldius *et al.*, 2004 ; Sniderman, 2003).

Apoprotein A terutama Apoprotein A1 adalah protein struktural utama HDL dengan jumlah sekitar 70 % dan Sisanya adalah jenis Apoprotein lain seperti ApoAII, ApoAIV, apo CIII, apo CI, dan apo E. Adanya banyak jenis Apoprotein lain yang dimiliki fraksi-fraksi lipid lain seperti LDL, VLDL, IDL, dan kilomikron seperti Apoprotein B, C, D, serta E dan masih banyak subklas dari masing-masing Apoprotein tersebut. Perbandingan tersebut dapat dilihat bahwa jumlah ApoA dibanding Apoprotein lain hanya

sekitar 18-20%, dan Apoprotein A sebagian besar terdapat pada HDL (Sniderman *et al.*, 2003). Nilai rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I menunjukkan gambaran pengangkutan kolesterol. Nilai rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I lebih baik, dan lebih spesifik mencerminkan keseimbangan pengangkutan kolesterol.

Tingginya nilai rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I melebihi *cut off* menngindikasikan bahwa tingginya kolesterol yang terdapat dalam plasma. Kolesterol ini melekat pada dinding arteri yang dapat menyebabkan aterogenesis dan meningkatkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskuler. Sedangkan nilai rasio Apoprotein B/Apoprotein A-I yang rendah, menunjukkan transport kolesterol ke perifer lebih rendah, sehingga pengangkutan kolesterol ke hati lebih besar dan menjadi keuntungan bagi tubuh karena risiko penyakit kardiovaskuler menjadi lebih rendah (Walldius, 2006). Penelitian oleh AMORIS (*Apolipoprotein-related Mortality RISK*), menunjukkan tingginya rasio ApoB/Apo A-I mengindikasikan tingginya infark miokard yang dapat mematikan dan sebagai prediktor yang lebih kuat dibandingkan dengan kadar LDL, total kolesterol, dan trigliserida.

Pada pasien diabetes atau sindroma metabolik bisa menunjukkan kadar kolesterol LDL yang normal, tetapi sebenarnya bisa mempunyai profil lipid yang aterogenik, dan hal tersebut bisa ditunjukkan dengan nilai rasio ApoB/ApoA-I yang tinggi. Rasio ApoB/Apo A-I merupakan indikator kuat penyakit kardiovaskular (Walldius, 2001; Sniderman, *et al.*, 2001). Selain itu hasil penelitian dari Lind *et al.* (2006) mengenai ApoB dan ApoA-I juga mengindikasikan bahwa rasio ApoB/ApoA-I merupakan marker ideal untuk gangguan lipid dan berhubungan dengan Insulin Resisten (IR) dan sindroma metabolik.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang kuat antara rasio ApoproteinB/ApoproteinA-I dengan nilai HOMA-IR pada penderita diabetes melitus tipe 2 di Laboratorium Klinik Parahita Surabaya, dengan uji korelasi Person.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan penelitian ini. Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA (American Diabetic Association). 2018. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018*. Diabetes Care Vol. 41(Suppl.1). Pp. 13-27.
- Aryansyah, G. 2016. *Hubungan Antara Kadar Apoprotein A terhadap nilai HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment-*

- Insulin Resistance) Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe II*. Skripsi. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Belfki, S., Ben Ali, S., Bougatef. 2011. *The Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A1 ratio in relation to metabolic syndrome and its components in a sample of the Tunisian population*. Experimental and Molecular Pathology Vol. 91(2). Pp. 622–625.
- Elovson, J., Chatterton, J. E., Bell, G. T., Schumaker, V. N., Reuben, M. A., Puppione, D. L., Reeve, J. R. 1988. *Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B*. J Lipid Res Vol. 29. Pp. 1461–73.
- Harding, Anne-Helen, Day, N. E., Khaw, Kay-Tee, Bingham, S., Luben, R., Welsh, A., Wareham, N. J. 2004. *Dietary Fat and Risk of Clinic Type Diabetes*. American Journal of Epidemiology Vol. 159(1). Pp. 150-9.
- Linawaty, S., Suparyatmo, J. B., Tahono. 2013. *Angka Banding ApoB/Apo A-I Pada Gejala Koroner Akut*. Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik Vol. 20(1). Pp. 29-33.
- Lind, L. 2006. *The Apolipoprotein B/AI Ratio and the Metabolic Syndrome Independently Predict Risk for Myocardial Infarction in Middle-Aged Men*. dari Departments of Medical Sciences (L.L., J.S.) dan Public Health and Caring Sciences (B.V., J.S.). Sweden: Uppsala University and Astra Zeneca R&D (L.L.), Mo'ndal.
- Purnomo, H. 2009. *Pencegahan dan Pengobatan Penyakit yang Paling Mematikan*. Yogyakarta: Buana Pustaka.
- Sniderman A. D., Furberg, C. D., Keech, A., Roeters, V. L. J. E., Frohlich, J., Walldius, G. 2003. *Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment*. Lancet Vol. 361. Pp. 777–80.
- Sniderman, A. D., Scantlebury, T., Cianflone, K. 2001. *Hypertriglyceridemic hyperapoB: unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus*. Ann Intern Med Vol. 135(6). Pp. 47–459.
- Soegondo, S., Sukardji, K. 2008. *Hidup Secara Mandiri dengan Diabetes Mellitus Kencing Manis Sakit Gula*. Jakarta: FK UI.
- Suhartono, T. *Dislipidemia pada Diabetes Melitus*. Dalam: Darmono, Suhartono, T., Pemayun T. G. D., Padmomartono, F. S. 2007. *Diabetes Melitus Ditinjau dari Berbagai Aspek Penyakit Dalam*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro. Pp. 31-34.
- Tjokroprawiro, A., Hendromartono, Sutjahjo, A., Pranoto, A., Murtiwi, S., Adi, S., Wibisono, S. *Diabetes Mellitus*. Dalam : Tjokroprawiro, A., Setiawan, Boedi S., Pranoto, A., Nasronudin, Santoso, D., Soegiarto, G., editor. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Walldius, G., Jungner, I. 2004. *Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipidmodifying therapy*. J Intern Med Vol. 255(2). Pp. 188–205.
- Walldius, G., Jungner, I. 2006. *The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence*. J Intern Med Vol. 259. Pp. 493–519.
- Walldius, G., Jungner, I., Holme, I., Aastveit, A. H., Kolar, W., Steiner, E. 2001. *High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS Study): a prospective study*. Lancet Vol. 358. Pp. 2026–33.